

И.Ю. ЦЫМБАЛЮК, А.М. МАНУЙЛОВ,
К.А. ПОПОВ, А.А. БАСОВ



МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ДИХЛОРАЦЕТАТОМ НАТРИЯ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ СОСУДИСТОЙ ИЗОЛЯЦИИ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», г. Краснодар,
Российская Федерация

Цель. Изучить влияние дихлорацетата натрия на течение ишемии и развитие реперфузионного синдрома в результате сосудистой изоляции печени у крыс.

Материал и методы. Экспериментальное исследование проведено на 110 нелинейных крысах-самцах, разделенных на 7 групп. Под общим обезболиванием выполнялась лапаротомия, интраперитонеально вводился дихлорацетат натрия в дозировке 300 мг/кг, выделялась печеночно-двенадцатиперстная связка и пережималась на 10 минут, 15 минут и 20 минут. Группы сравнения составили крысы, подвергавшиеся тем же манипуляциям, но без введения дихлорацетата натрия. Контрольную группу составили крысы, которым производилась только лапаротомия. На 15 минуте реперфузии у животных всех групп забирались кровь и печень для исследований. В плазме крови определялась активность лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы. В эритроцитах и гомогенате печени определяли активность глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и содержание восстановленного глутатиона.

Результаты. Дихлорацетат натрия существенно улучшает переносимость ишемии печени, что подтверждается снижением цитолиза гепатоцитов. Так, активность лактатдегидрогеназы в плазме крови была ниже значений групп сравнения в 2-3,2 раза. Исследование метаболизма глутатиона на фоне коррекции дихлорацетатом натрия также показало усиление этого звена системы неспецифической резистентности. При этом активность глутатионредуктазы и концентрация глутатиона в эритроцитах даже при 20-минутной ишемии не снижались. В гомогенате печени наблюдалось увеличение активности глутатионпероксидазы в 1,7-2,8 раза. Концентрация восстановленного глутатиона снижалась при 10-минутной ишемии на 30% и далее поддерживалась на том же уровне. Такие изменения могут быть вызваны интенсивным функционированием системы метаболизма глутатиона при повреждении на местном уровне, что сопровождается более активным противодействием повреждающему фактору.

Заключение. Представленные данные демонстрируют цитопротективные свойства дихлорацетата натрия на модели ишемически-реперфузионного повреждения печени в результате ее сосудистой изоляции.

Ключевые слова: маневр Прингла, ишемически-реперфузионное повреждение печени, метаболическая цитопroteкция, дихлорацетат натрия, система глутатиона

Objectives. To study the effect of sodium dichloroacetate on the ischemia course and the development of the reperfusion syndrome as a result of the vascular liver isolation in rats.

Methods. The experimental study was performed on 110 non-linear male rats divided into 7 groups. Under the general anesthesia the laparotomy was carried out, sodium dichloroacetate has been injected intraperitoneally in the dosage of 300 mg/kg, the hepatoduodenal ligament was exposed and clamped within 10, 15 and 20 minutes. The comparison groups were composed of rats that had undergone the same manipulations except the sodium dichloroacetate injections. The control group included rats that had undergone only laparotomy. On the 15th reperfusion minute the animals were subjected to the blood and liver sampling for further laboratory studies. In the blood plasma the activity of the LDH, the AST and the ALT was determined. In erythrocytes and the liver homogenate, the activity of the glutathione peroxidase, the glutathione reductase and the content of the reduced glutathione were determined.

Results. Sodium dichloroacetate considerably improves the liver ischemia tolerance which has been confirmed by the lowering of the hepatocyte cytolysis. Thus the LDH activity in the blood plasma was 2-3.2 times lower than the indices of the control groups. The research of the glutathione metabolism against the background of correction by means of sodium dichloroacetate has also revealed the enhancement of this link in the non-specific resistance system. Besides the activity of the glutathione reductase and the glutathione concentration in erythrocytes have not decreased even during the 20-minute ischemia. In the liver homogenate the increase in the glutathione peroxidase by 1.7-2.8 times has been revealed. The concentration of the restored glutathione has decreased by the 10-minute ischemia by 30% and further has maintained on that level. Such changes can be caused by the intensive system functioning of the glutathione metabolism by local injuries which is accompanied by the more active resistance to the injuring factor.

Conclusions. The presented data demonstrate the cytoprotective effect of sodium dichloroacetate on the models of the ischemic-reperfusion liver injury as a result of its vascular isolation.

Keywords: Pringle maneuver, hepatic ischemia reperfusion injury, metabolic cytoprotection, sodium dichloroacetate, glutathione system

Novosti Khirurgii. 2017 Sep-Oct; Vol 25 (5): 447-453

Metabolic Correction of the Ischemia-Reperfusion Injury with Sodium Dichloroacetate in Vascular Isolation of the Liver in Experiment

I.Y. Tsymbalyuk, A.M. Manuilov, K.A. Popov, A.A. Basov

Введение

По данным ВОЗ, среди взрослого населения планеты каждый третий человек страдает теми или иными заболеваниями печени, нередко требующими радикального хирургического лечения, включая трансплантацию при терминальных диффузных поражениях различной этиологии и некоторых очаговых опухолевых образованиях [1]. Одной из основных составляющих безопасности резекций печени любого объема является профилактика интраоперационной кровопотери. Для этой цели успешно используется современное хирургическое оборудование, позволяющее осуществлять электролигирование сосудов, ультразвуковую кавитационную хирургическую аспирацию, водоструйную диссекцию и др. [2]. Но наиболее простым, доступным и эффективным методом профилактики массивного кровотечения является временное выключение печени из кровообращения путем пережатия печеночно-двенадцатиперстной связки (ПДС), известное как маневр Прингла. Этот прием рутинно используют в среднем около 19% хирургов, по показаниям – 71%, не используют в 10% случаев соответственно [3]. Техника сосудистой изоляции в различных ее вариантах обеспечивает возможность агрессивного и безопасного подхода к большинству очаговых образований печени, однако неизбежно приводит к ишемическому и реперфузионному повреждению сохраняющейся паренхимы с потенциальным развитием печеночной недостаточности [4, 5]. Более того, с увеличением продолжительности ишемии происходят необратимые морфофункциональные изменения гепатоцитов вплоть до появления в ткани печени участков некроза [6, 7, 8].

В связи с этим актуален поиск и применение способов метаболической коррекции, способствующих минимизации последствий ишемически-реперфузионного повреждения [9], уменьшая при этом тканевую гипоксию или подавляя интенсификацию свободнорадикальных процессов в момент восстановления кровотока [10]. Определенный интерес приобретает исследование дихлорацетата натрия (ДХА) как цитопротектора, стимулирующего активность митохондриального пируватдегидрогеназного комплекса (МПДК) [11].

Прямое увеличение активности МПДК и частичное торможение окисления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях в результате увеличения концентрации малонил-КоА, которое сопровождается усилением окисления пирувата, оказывают цитопротективный эффект при ишемии различных органов и тканей. ДХА восстанавливает функциональную связь между гликолизом и окислительным декарбоксилированием пирувата в митохондриях, нейтрализует закисление цитоплазмы, оптимизирует расход кислорода в условиях ишемии, что имеет важное значение, поскольку окисление глюкозы в митохондриях требует на 10-12% меньше кислорода, чем окисление жирных кислот при синтезе такого же количества АТФ. При этом полностью образование лактата не подавляется, что необходимо для регенерации окисленных коферментов и протекания анаэробного гликолиза. Кроме того, за счет усиления синтеза восстановленных коферментов может возрастать потенциал антиоксидантной системы (АОС) со снижением уровня реперфузионных окислительных повреждений [12].

Целью. Изучение влияния интраперитонеального введения ДХА на течение ишемии и развитие реперфузионного синдрома в результате сосудистой изоляции печени.

Материал и методы

Экспериментальное исследование проведено на 110 нелинейных крысах-самцах массой 230-260 г, содержащихся в условиях вивария ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России в стандартной экспериментальной биологически чистой комнате при t 22-24°C и освещении 12 ч/12 ч – светлый/темный цикл. Все исследования проводили в одно и то же время суток в первой половине дня с соблюдением принципов, изложенных в «Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986).

Лабораторные животные были разделены на 7 групп. Все манипуляции проводились под общим обезболиванием Зоветилом 100 («Virbac», Франция) в дозировке 15 мг/кг внутримышечно. Контрольную группу 1 (К) составили ложно-оперированные крысы

(n=20), подвергавшиеся только лапаротомии. Животным опытных групп после лапаротомии интраперитонеально вводился ДХА в дозировке 300 мг/кг массы тела животного, предварительно разведенный в 0,5 мл физиологического раствора, выделялась ПДС и пережималась на 10 минут (группа 2 (10'ДХА), n=15), 15 минут (группа 3 (15'ДХА), n=15) и 20 минут (группа 4 (20'ДХА), n=15). Группы сравнения составили 45 крыс, которым также производилась лапаротомия, выделялась и пережималась ПДС на 10 минут (группа 5 (10'), n=15), 15 минут (группа 6 (15'), n=15) и 20 минут (группа 7 (20'), n=15), но без введения ДХА. По окончании моделирования сосудистой изоляции печени на 15 минуте реперфузии у животных всех групп забирались печень и кровь из каудальной полой вены для лабораторных исследований. В качестве антикоагулянта использовался гепарин. Кровь подвергалась центрифугированию при 3000 об/мин в течение 10 минут, отбиралась плазма, а эритроцитарная масса трижды отмывалась физиологическим раствором. Печень подвергалась гомогенизации.

В плазме крови определяли активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатамино-трансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) энзиматическими методами с использованием коммерческих наборов реагентов «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Санкт-Петербург, Россия). С целью оценки функционирования тиолового звена АОС в эритроцитарной взвеси и гомогенате печени определяли активность глутатионпероксидазы (ГПО) по методике, основанной на измерении степени снижения концентрации глутатиона при нейтрализации гидроперекиси трет-бутила [13]. Активность глутатионредуктазы (ГР) определяли по снижению содержания НАДФН при восстановлении окисленного глутатиона [14]. Содержание восстановленного глутатиона определяли по реакции его с дитиобиснитробензойной кислотой после депротеинизации [14].

Статистическую обработку эксперимен-

тальных данных проводили в соответствии с принятыми методами вариационной статистики с использованием программного обеспечения, находящегося в свободном доступе (R Development Core Team, 2008). Проверку нормальности распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро-Вилка. Учитывая характер распределения, отличный от нормального, данные были представлены в виде медианы (Me) и квартилей (p0,25/p0,75). Оценку достоверности найденных отличий между группами проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни (для независимых групп). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

С целью изучения эффективности применения ДХА в качестве цитопротектора в условиях сосудистой изоляции печени была определена активность классических маркеров цитолиза гепатоцитов (таблица 1). Полученные данные свидетельствуют о развитии значительного цитолитического синдрома у животных в группах с сосудистой изоляцией печени без коррекции (группы сравнения). Так, у крыс, подвергшихся 10-минутному выключению печени из системного кровообращения, активность ЛДГ, АСТ и АЛТ возрастала в 4, 2 и 2,3 раза соответственно в сравнении с контрольной группой. При 15-минутной сосудистой изоляции печени те же показатели возрастали еще в 3, 1,5 и 1,9 раза соответственно при сравнении с группой 5. Дальнейшего роста параметров цитолиза не наблюдалось, возможно, в связи с достижением определенного пика повреждения печеночной паренхимы уже к 15 минуте и запоздалой активацией защитных механизмов. Введение ДХА перед пережатием ПДС приводило к значительному снижению выброса ферментов печени в кровь. Пережатие ПДС на 10 минут сопровождалось увеличением активности ЛДГ, АСТ и АЛТ на 192,4%, 33% и 32,5% по срав-

Таблица 1

Влияние дихлорацетата натрия на активность маркеров цитолиза при сосудистой изоляции печени (Me (p0,25/p0,75))

Группы	ЛДГ, ед/л	АСТ, ед/л	АЛТ, ед/л
1 (К)	152,34 (99,24/167,47)	44,64 (42,89/51,93)	23,51 (18,41/25,52)
2 (10'ДХА)	445,43 (398,67/476,6) ^{1,2}	59,36 (53,42/64,83) ^{1,2}	31,16 (29,01/41,12) ^{1,2}
3 (15'ДХА)	583,64 (499,4/611,88) ^{1,3}	87,99 (84,43/89,94) ^{1,3}	49,88 (37,66/76,73) ^{1,3}
4 (20'ДХА)	702,66 (636,72/888,54) ^{1,4}	126,97 (111,24/144,76) ¹	110,64 (62,38/177,74) ^{1,4}
5 (10')	622,4 (560,25/700,34) ¹	89,77 (79,59/95,98) ¹	54,29 (48,91/59,79) ¹
6 (15')	1856,82 (1838,92/1877,12) ¹	133,07 (128,66/137,46) ¹	104,08 (102,29/107,39) ¹
7 (20')	1429,94 (1398,86/1447,84) ¹	115,68 (110,41/118,14) ¹	65,37 (60,77/78,15) ¹

Примечание: ¹ – $p < 0,05$ по отношению к группе 1, ² – $p < 0,05$ по отношению к группе 5, ³ – $p < 0,05$ по отношению к группе 6, ⁴ – $p < 0,05$ по отношению к группе 7.

нению с контрольной группой, что было ниже показателей группы 5 на 28,4%, 33,9% и 42,6% соответственно. Дальнейшее увеличение продолжительности ишемии с коррекцией ДХА приводило к постепенному возрастанию интенсивности цитолитического синдрома. К 15 минуте пережатия ПДС показатели активности печеночных трансаминаз в группе 3 достигали значений группы лабораторных животных 5, а к 20 минуте ишемии показатели активности АСТ и АЛТ в группе 4 достигали значений группы крыс, подвергавшихся 15-минутной сосудистой изоляции печени без коррекции. Активность ЛДГ в группах 3 и 4 постепенно возрастала, но оставалась все же ниже значений групп 6 и 7 в 2-3,2 раза.

Результаты исследований тиолового обмена демонстрируют достаточно обширную картину происходящих изменений (таблица 2). Так, в группах без использования ДХА в качестве метаболического протектора активность ГПО и ГР изменялась однонаправленно. К 10 минуте сосудистой изоляции печени в эритроцитах происходило увеличение активности обоих ферментов (ГПО на 74%, ГР на 15,2%) с последующим снижением в группе 6 до контрольных значений, а в группе 7 ГПО на 31%, ГР на 44,9% соответственно. Концентрация восстановленного глутатиона поддерживалась на исходном уровне в течение 10 минут ишемии печени с последующим снижением в 1,5 раза к 15-20 минутам. В ткани печени наблюдали похожие изменения активности ферментов тиолового метаболизма и содержания GSH: к 10 минуте сосудистой изоляции возрастание активности ГПО на 32,8% и ГР на 24%, а затем снижение.

Активность ГПО при этом уменьшалась до значения контрольной группы, а ГР — ниже контрольной на 18,5%. Концентрация глутатиона сохранялась на уровне контрольной в течение 10 минут ишемии, затем снижалась на 21,7% к 20 минуте.

Введение крысам ДХА перед пережатием ПДС способствовало поддержанию адекватного функционирования изученных показателей метаболизма глутатиона. Активность ГР эритроцитарной взвеси в группах 2 и 4 возрастала на 7,4-10,3%, а ГПО немного снижалась в группах 2-4 — на 15-24% в сравнении с контрольной группой. Содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах поддерживалось на нормальном уровне у крыс всех опытных групп. Более выраженные изменения наблюдались в гомогенате печени. Активность ГПО существенно возрастала: в 2,2 раза в группе 2, в 2,8 раза в группе 3 и в 1,7 раза в группе 4. Активность ГР, наоборот, снижалась в группах 2 и 3 на 18% и 32,4% соответственно, однако в группе 4 резко возрастала — на 17,8% в сравнении с группой 1. Содержание глутатиона в печени снижалось уже в группе 2 на 30%, оставаясь на этом уровне при увеличении продолжительности сосудистой изоляции печени.

Обсуждение

Полученные результаты демонстрируют поэтапное развитие ишемически-реперфузионного синдрома у крыс с частичной сосудистой изоляцией печени, что подтверждается многократным, но постепенным возрастанием активности ЛДГ, АСТ и АЛТ в плазме крови.

Таблица 2

Влияние дихлорацетата натрия на систему глутатиона при сосудистой изоляции печени (Ме (p0,25/p0,75))

Группы	Биоматериал	ГПО, мкмоль/(мин*л)	ГР, мкмоль/(мин*л)	GSH, мкмоль/мл
1 (К)	эритроциты	49,68 (43,95/56,49)	742,23 (600,36/802,34)	2,76 (2,66/2,85)
	гомогенат	15,48 (13,47/17,41)	4169,2 (4031,2/4429,8)	3,37 (2,99/3,48)
2 (10'ДХА)	эритроциты	38,84 (36,24/44,56) ^{1,2}	818,42 (794,87/844,89)	2,75 (2,66/2,99)
	гомогенат	33,91 (26,63/37,84) ^{1,2}	3417,33 (3362,19/3580,87) ^{1,2}	2,36 (2,29/2,43) ^{1,2}
3 (15'ДХА)	эритроциты	42,22 (38,5/48,94) ¹	686,58 (616,34/723,97)	2,71 (2,53/2,83) ³
	гомогенат	43,75 (39,7/46,22) ^{1,3}	2817,48 (2201,33/3499,94) ¹	2,46 (2,39/2,58) ¹
4 (20'ДХА)	эритроциты	37,71 (36,43/38,47) ¹	797,19 (708,46/880,89) ⁴	3,01 (2,87/3,21) ⁴
	гомогенат	26,19 (21,67/27,13) ^{1,4}	4909,17 (4761,29/5156,45) ^{1,4}	2,25 (2,2/2,35) ^{1,4}
5 (10')	эритроциты	86,45 (78,4/91,45) ¹	854,8 (698,8/966,12) ¹	2,76 (2,61/2,85)
	гомогенат	20,55 (19,8/20,99) ¹	5172,1 (4871,4/5498,3) ¹	3,24 (2,97/3,34)
6 (15')	эритроциты	44,07 (40,33/45,66)	702,56 (608,49/750,01)	1,97 (1,91/2,01) ¹
	гомогенат	19,03 (18,23/21,34) ¹	3225,04 (3130,22/3346,16) ¹	2,38 (2,32/2,45) ¹
7 (20')	эритроциты	34,27 (31,11/40,41) ¹	408,95 (324,28/453,11) ¹	1,82 (1,75/1,93) ¹
	гомогенат	15,19 (14,04/15,76)	3398,6 (3150,77/3502,96) ¹	2,64 (2,57/2,68) ¹

Примечание: ¹ — p<0,05 по отношению к группе 1, ² — p<0,05 по отношению к группе 5, ³ — p<0,05 по отношению к группе 6, ⁴ — p<0,05 по отношению к группе 7.

Изменения тиолового метаболизма в эритроцитах и гомогенате направлены на поддержание функционирования печени в условиях ее сосудистой изоляции, поскольку известно, что роль глутатиона в организме связана с деятельностью АОС, систем иммунологической реактивности, детоксикации и других [15]. Так, в группах сравнения повышение активности ферментов ГПО и ГР, скорее всего, имеет компенсаторный характер при длительности ишемии 10 минут. В дальнейшем при увеличении продолжительности сосудистой изоляции печени происходит срыв компенсаторных возможностей организма с падением активности ферментов тиолового метаболизма и снижением концентрации самого восстановленного глутатиона. На местном (в печени) и на системном (в крови) уровнях изменения обмена GSH происходят практически одновременно.

Использование ДХА при пережатии ПДС ведет к существенному снижению уровня цитолиза гепатоцитов, что подтверждается более низкими значениями активности ЛДГ и печеночных трансаминаз. Прослеживая изменение ферментов-маркеров цитолитического синдрома, можно заметить, что его развитие при введении животным ДХА запаздывает на 5 минут. Так, показатели группы 2 представляют среднее между контролем и группой 5, показатели группы 3 в целом соответствуют группе 5, а группы 4 — группе 6. Интересно, что к 20 минуте сосудистой изоляции печени в группе 4 активность АСТ и АЛТ достигает значений группы сравнения 7, а АЛТ даже несколько превышает. Последнее может быть связано с прохождением пика повреждения печеночной паренхимы в группе 7 к 15 минуте и запоздалой активацией защитных механизмов с временным прекращением дальнейшего повреждения ткани. Также необходимо отметить, что 20-минутная сосудистая изоляция печени у крыс является достаточно сильным повреждающим фактором, при котором говорить о существенном протективном действии ДХА не приходится, однако переносимость 10-15-минутной ишемии он явно улучшает.

Исследование метаболизма глутатиона при ишемически-реперфузионном повреждении гепатодуоденальной зоны на фоне коррекции ДХА также показало усиление этого звена системы неспецифической резистентности. Так, активность ГР и концентрация глутатиона в эритроцитах при применении ДХА на протяжении даже 20-минутной ишемии не снижались. В гомогенате печени наблюдались возрастание активности ГПО с максимумом при 15-минутной сосудистой изоляции и снижение

активности ГР с ростом при 20-минутной. Однако концентрация GSH снижалась уже при 10-минутной ишемии и далее поддерживалась на том же уровне.

Такие изменения могут быть вызваны интенсивным функционированием системы метаболизма глутатиона при повреждении на местном уровне, что сопровождается более высоким защитным потенциалом, активным противодействием повреждающему фактору. Изменения обмена GSH в крови и печени, кроме того, говорят о локализации метаболических нарушений с сохраненным потенциалом низкомолекулярного тиолового звена АОС на системном уровне.

Заключение

Представленные данные демонстрируют цитопротективные свойства ДХА на модели ишемически-реперфузионного повреждения печени в результате ее сосудистой изоляции. Показано, что реализация его эффектов осуществляется через стимулирование компенсаторных возможностей системы неспецифической резистентности, в том числе ее тиолового звена. Использование данного метаболического протектора при ишемических повреждениях представляется перспективным при введении его даже в большой дозе, но однократно или небольшим курсом, так как действие развивается очень быстро, а для развития побочных эффектов этого, как правило, недостаточно.

Работа выполнена при поддержке государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.01.2015 г. (ч. 1, раздел 1) «Осуществление прикладных научных исследований, в том числе проведение доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов».

ЛИТЕРАТУРА

1. Хубутя МШ, Чжао АВ, Джаграев КР, Андрейцева ОИ, Журавель СВ, Салиенко АА, и др. Трансплантация печени как радикальный метод лечения конечных стадий заболеваний печени. *Практ Медицина*. 2010;8(47):13-19.
2. Ахметзянов ФШ, Идрисов МН. Способы резекции печени. *Казан мед журн*. 2015;96(4):563-67. doi: 10.17750/KMJ2015-563.
3. van der Bilt JDW, Livestro DP, Borren A, van Hillegersberg R, Borel Rinkes IHM. European survey on the application of vascular clamping in liver surgery. *Dig Surg*. 2007;24(6):423-35. doi: 10.1159/000108325.
4. Benzoni E, Cojutti A, Lorenzin D, Adani GL, Baccarani U, Favero A, et al. Liver resective surgery: a multivari-

ate analysis of postoperative outcome and complication. *Langenbecks Arch Surg.* 2007 Jan;392(1):45-54.

5. Щерба АЕ, Кирковский ЛВ, Дзядзько АМ, Авдей ЕЛ, Минов АФ, Болонкин ЛС, и др. Резекция печени в условиях гипотермической консервации. *Новости Хирургии.* 2012;20(6):45-52.

6. Ходосовский МН. Коррекция окислительных повреждений при синдроме ишемии-реперфузии печени. *Журн ГрГМУ.* 2016;(4):20-25.

7. Cao L, Quan XB, Zeng WJ, Yang XO, Wang MJ. Mechanism of Hepatocyte Apoptosis. *J Cell Death.* 2016;9:19-29. doi: 10.4137/JCD.S39824.

8. Li J, Li RJ, Lv GY, Liu HQ. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia-reperfusion injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(11):2036-47.

9. Donadon M, Molinari AF, Corazzi F, Rocchi L, Zito P, Cimino M, et al. Pharmacological Modulation of Ischemic-Reperfusion Injury during Pringle Maneuver in Hepatic Surgery. A Prospective Randomized Pilot Study. *World J Surg.* 2016 Sep;40(9):2202-12. doi: 10.1007/s00268-016-3506-1.

10. Bykov MI, Basov AA. Change of parameters in prooxidant-antioxidant bile system in patients with the obstruction of bile-excreting ducts. *Мед Вестн Северного Кавказа.* 2015;10(2):131-35. doi: 10.14300/mnnc.2015.10029.

11. Knoechel TR, Tucker AD, Robinson CM, Phillips C, Taylor W, Bungay PJ, et al. Regulatory roles of the N-terminal domain based on crystal structures of human pyruvate dehydrogenase kinase 2 containing physiological and synthetic ligands. *Biochemistry.* 2006 Jan 17;45(2):402-15. doi: 10.1021/bi051402s.

12. Salamon S, Podbregar E, Kubatka P, Büsselberg D, Caprnda M, Opatrikova R, et al. Glucose Metabolism in Cancer and Ischemia: Possible Therapeutic Consequences of the Warburg Effect. *Nutr Cancer.* 2017 Feb-Mar;69(2):177-83. doi: 10.1080/01635581.2017.1263751.

13. Карпищенко АИ. Медицинские лабораторные технологии: Справочник. С-Петербург, РФ: Интермедика; 2002. Т. 2. 600 с.

14. Kolesnichenko LS, Kulinsky VI, Sotnikova GV, Kovtun VYu. Influence of changes in glutathione concentration on body temperature and tolerance to cerebral ischemia. *Biochemistry (Moscow).* 2003;68(5):534-40. doi: 10.1023/A:1023903609320.

15. Кулинский ВИ, Колесниченко ЛС. Система глутатиона I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы. *Биомед Химия.* 2009;55(3):255-77.

REFERENCES

1. Khubutiia MSh, Chzhao AV, Dzhagraev KR, Andreitseva OI, Zhuravel' SV, Salienko AA, i dr. Transplantatsiya pecheni kak radikal'nyi metod lecheniia konechnykh stadii zabolevaniya pecheni [Liver transplantation as a radical treatment for the final stages of liver disease]. *Prakt Meditsina.* 2010;8(47):13-19.

2. Akhmetzianov FSh, Idrisov MN. Sposoby rezektsii pecheni [Methods of liver resection]. *Kazan Med Zhurn.*

2015;96(4):563-67. doi: 10.17750/KMJ2015-563.

3. van der Bilt JDW, Livestro DP, Borren A, van Hillegersberg R, Borel Rinkes IHM. European survey on the application of vascular clamping in liver surgery. *Dig Surg.* 2007;24(6):423-35. doi: 10.1159/000108325.

4. Benzoni E, Cojutti A, Lorenzin D, Adani GL, Baccarani U, Favero A, et al. Liver resective surgery: a multivariate analysis of postoperative outcome and complication. *Langenbecks Arch Surg.* 2007 Jan;392(1):45-54.

5. Shcherba AE, Kirkovskii LV, Dziadz'ko AM, Avdei EL, Minov AF, Bolonkin LS, i dr. Rezektsiia pecheni v usloviakh gipotermicheskoi konservatsii [Liver resection under hypothermic conservation conditions]. *Novosti Khirurgii.* 2012;20(6):45-52.

6. Khodosovskii MN. Korrektsiia okislitel'nykh povrezhdenii pri sindrome ishemii-reperfuzii pecheni [Correction of oxidative damage in the ischemia-reperfusion syndrome of the liver]. *Zhurn GrGМУ.* 2016;(4):20-25.

7. Cao L, Quan XB, Zeng WJ, Yang XO, Wang MJ. Mechanism of Hepatocyte Apoptosis. *J Cell Death.* 2016;9:19-29. doi: 10.4137/JCD.S39824.

8. Li J, Li RJ, Lv GY, Liu HQ. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia-reperfusion injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(11):2036-47.

9. Donadon M, Molinari AF, Corazzi F, Rocchi L, Zito P, Cimino M, et al. Pharmacological Modulation of Ischemic-Reperfusion Injury during Pringle Maneuver in Hepatic Surgery. A Prospective Randomized Pilot Study. *World J Surg.* 2016 Sep;40(9):2202-12. doi: 10.1007/s00268-016-3506-1.

10. Bykov MI, Basov AA. Change of parameters in prooxidant-antioxidant bile system in patients with the obstruction of bile-excreting ducts. *Med Vestn Severnogo Kavkaza.* 2015;10(2):131-35. doi: 10.14300/mnnc.2015.10029.

11. Knoechel TR, Tucker AD, Robinson CM, Phillips C, Taylor W, Bungay PJ, et al. Regulatory roles of the N-terminal domain based on crystal structures of human pyruvate dehydrogenase kinase 2 containing physiological and synthetic ligands. *Biochemistry.* 2006 Jan 17;45(2):402-15. doi: 10.1021/bi051402s.

12. Salamon S, Podbregar E, Kubatka P, Büsselberg D, Caprnda M, Opatrikova R, et al. Glucose Metabolism in Cancer and Ischemia: Possible Therapeutic Consequences of the Warburg Effect. *Nutr Cancer.* 2017 Feb-Mar;69(2):177-83. doi: 10.1080/01635581.2017.1263751.

13. Karpishchenko AI. Meditsinskie laboratornye tekhnologii [Medical laboratory technologies]: Spravochnik. S-Petersburg, RF: Intermedika; 2002. Т. 2. 600 p.

14. Kolesnichenko LS, Kulinsky VI, Sotnikova GV, Kovtun VYu. Influence of changes in glutathione concentration on body temperature and tolerance to cerebral ischemia. *Biochemistry (Moscow).* 2003;68(5):534-40. doi: 10.1023/A:1023903609320.

15. Kulinskii VI, Kolesnichenko LS. Sistema glutatiiona I. Sintez, transport, glutationtransferazy, glutationperoksidazy [Synthesis, transport, glutathione transferase, glutathione peroxidase]. *Biomed Khimiia.* 2009;55(3):255-77.

Адрес для корреспонденции

350063, Российская Федерация,
г. Краснодар, ул. Седина, д. 4,
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет»,
кафедра хирургии №2 ФПК и ППС,

Address for correspondence

350063, Russian Federation,
Krasnodar, Sedina str., 4,
FSBEE HE "Kuban State Medical University",
Department of Surgery №2
of the Faculty of the Advanced Training

тел. моб.: +7 928 430-07-69,
e-mail: igor_ts@inbox.ru,
Цымбалюк Игорь Юрьевич

and Retraining of Specialists,
tel. mob.: 7 928 430-07-69,
e-mail: igor_ts@inbox.ru,
Igor Y. Tsymbalyuk

Сведения об авторах

Цымбалюк И.Ю., аспирант, старший лаборант кафедры хирургии №2 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет».

Мануйлов А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургии №2 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет».

Попов К.А., аспирант, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет».

Басов А.А., д.м.н., профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет».

Information about the authors

Tsymbalyuk I.Y., Post-Graduate Student, Senior Laboratory Assistant of the Surgery Department №2 of the Faculty of the Advanced Training and Retraining of Specialists of FSBEI HE "Kuban State Medical University".

Manuilov A.M., MD, Professor, Head of the Surgery Department №2 of the Faculty of the Advanced Training and Retraining of Specialists of FSBEI HE "Kuban State Medical University".

Popov K.A., Post-Graduate Student, Assistant of the Fundamental and Clinical Biochemistry Department of FSBEI HE "Kuban State Medical University".

Basov A.A., MD, Professor of the Fundamental and Clinical Biochemistry Department of FSBEI HE "Kuban State Medical University".

Информация о статье

*Поступила 14 февраля 2017 г.
Принята в печать 27 апреля 2017 г.
Доступна на сайте 25 сентября 2017 г.*

Article history

*Arrived 14 February 2017
Accepted for publication 27 April 2017
Available online 25 September 2017*
